

모자보건을 위한 삼차흡연 연구의 필요성

최진호¹ · 한정열²

단국대학교 의과대학 제일병원 비뇨기과¹, 단국대학교 의과대학 제일병원 산부인과²

Necessity of Research on Thirdhand Smoke for Maternal and Child Health

Jin Ho Choe¹ · Jung Yeol Han²

*Department of Urology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea¹*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea²*

The causal relationship between cigarette smoking during pregnancy and adverse maternal and child health outcomes, such as preterm birth, low birth weight, and sudden infant death syndrome are well known. In addition, cigarette compounds are neurotoxic even at extremely low levels. Thirdhand smoke (THS) is the contamination that persists after secondhand tobacco smoke has been emitted into air. It refers to the tobacco-related gases and particles that become embedded in materials such as carpets, walls, furniture, blankets, and toys. THS is not strictly smoke but chemicals that adhere to surfaces from which they can be released back into the air, undergo chemical transformations, and/or accumulate. The concept of THS is a relatively new phenomenon in the environmental and public health field. Currently, the hazards of THS are not as well documented as the hazards of secondhand smoke. Furthermore, its health effects and biological effects are largely unknown. This review summarizes recent research progress in reproductive toxicology studies that use animal models and *in vitro* systems, studies of environmental contamination by THS, human exposure studies, and priorities for further research. Future research must be conducted to facilitate hazard identification, and exposure and risk assessment to address its health effect on susceptible populations, such as pregnant women and children. In addition, policies and laws concerning tobacco smoke will need to be reviewed and possibly revised with the role of THS considered as an indispensable component of a broader tobacco control strategy in maternal and child health.

Key Words: maternal health, child health, smoke, tobacco smoke pollution

서론

흡연이 발암 등 건강에 많은 영향을 미친다고 공식적으로 공표된 1964년 이후, 추가 연구를 통해 흡연의 많은 해악이 알려

교신저자: 한정열, 서울시 중구 서애로 1길 17
단국대 제일병원 산부인과
전화번호: 02-2000-7120, 팩스번호: 02-2278-4574
E-mail: hanjungyeol055@gmail.com
접수일자: 2018년 1월 4일, 심사일자: 2018년 1월 22일
게재확정일자: 2018년 1월 23일

Copyright © 2018 by The Korean Society of Maternal and Child Health

지면서 흡연에 관한 대중의 인식과 세계 각국의 보건 정책의 수립에 큰 변화가 있었다(Wellmann, 1964). 특히, 임신 중 흡연에 의해서 불량한 임신결과로 저체중아, 조산률이 증가되고, 간접흡연에 의하여 영아돌연사증후군과 관련된다는 것이 알려지면서 흡연은 모자보건학적 측면에서 매우 중요한 문제가 되었다(Mohlman et al., 2016). 이러한 문제 외에도 임신부의 흡연이 주의력결핍 과잉행동장애, 자폐증후군과 같은 신경학적 손상을 일으키는 것 그리고 소아암과의 관련 등으로 더욱 중요하게 된다. 그리고 최근 모자보건 관련하여 흡연노출의 방법으로 간접흡연에 대한 이슈가 관심을 받고 있다. 간접흡연

에는 이차흡연(secondhand smoke)과 삼차흡연(thirdhand smoke)이 있다.

이차흡연은 흡연자가 들이마신 후 내뿜는 담배 연기(주류연, mainstream smoke, 15~20%)나 담배가 타면서 나오는 연기(부류연, sidestream smoke, 80~85%)가 다른 사람의 호흡기로 들어가는 것을 말한다(Hang et al., 2017). 부류연은 주류연보다 타르, 니코틴, 일산화탄소가 3~5배 많으며 발암물질의 함유량이 많다. 2006년에 미국 의무감(US Surgeon General)에서 발표한 간접흡연에 대한 보고서를 통해 간접흡연의 위험성이 공식화되었다(Moritsugu, 2007). 간접흡연은 실내공기 오염의 가장 큰 원인으로, 50가지 이상의 확인된 발암물질, 돌연변이 유도물, 기형발생 물질 등을 포함하여 4,000여 가지 이상의 화학물질들이 포함되어 있다(Rothberg, 1998). 미국 보건부(Public Health Service)의 통계에 따르면 1965~2014년 기간 동안 직접흡연과 2차 흡연에 의해 발생한 질병으로 약 660여만 명이 조기 사망하였다고 보고하였다(Alberg et al., 2014). 직접흡연은 암 발생, 뇌졸중, 관상동맥질환, 폐렴, 호흡질환, 당뇨, 류마티스관절염, 면역기능저하, 그리고 염증 발생을 일으키고, 이차흡연은 뇌졸중, 관상동맥 질환, 호흡기 질환발생과 밀접한 관련이 있다. 2차 흡연만으로도 전 세계적으로 60여만 명의 조기사망자가 발생했다는 보고도 있다(Oberg et al., 2011).

삼차흡연은 최근 수년간 새로운 경로를 통한 담배 유해물질의 노출에 대한 연구가 보고되었고 담배 연기를 흡입하지 않았는데도 다른 경로로 담배의 유해물질을 흡입하는 것을 의미한다. 2009년 Winickoff의 연구결과가 뉴욕타임즈에 기사화되면서 사회적 반향을 일으키며 대중의 관심을 끌기 시작하였다(Winickoff et al., 2009). 흡연의 부산물은 연기와 입자, 두 가지 형태이다. 연기 외에도 입자의 형태로도 부산물이 남아있기 때문에 흡연 시 독성 물질이 흡연자의 옷, 피부 등에 남아 있다. 흡연 또는 노출 후 실내로 들어온다면 흡연자의 옷, 피부, 머리카락 등에 흡착된 유해 물질이 피부 접촉에 의해서 타인에게 흡수될 수 있고, 실내 공기로 휘발되어 흡입되거나

의류, 벽과 바닥, 커튼과 가구에 강하게 흡착하게 된다. 삼차흡연의 과정은 4Rs로 대표되는 remain (잔류)-react (반응)-re-emit (재방출)-resuspend (재부유)로 구성되며, 각 단계 또는 일련의 과정을 거쳐 짧게는 몇 시간에서 몇 달까지의 장기간 동안 오염물질이 배출될 수 있다(Matt et al., 2011, Jacob et al., 2017). 이와 같이 삼차흡연은 이차흡연에 시간적 요소가 포함되어있기에 ‘aged secondhand smoke’라고도 불린다. 미국 로렌스버클리국립연구소의 연구에 따르면 삼차흡연에 의해서 50종이 넘는 휘발성 유기화합물이 18시간이 지난 뒤에도 재방출 기전에 의해서 실내에 잔류해 있었고, 이 물질들이 실내에 흔하게 존재하는 오염물질과 반응하여 새로운 유독물질의 생성으로 인해 인체에 영향을 미칠 수 있다고 하였다(Sleiman et al., 2010). 실내표면에 흡착된 니코틴은 공기 중의 아질산(nitrous acid, HONO)과 반응하여 ‘담배 특이 니트로사민(Tobacco-specific Nitrosamines, TSNA)’을 생성하는데 발암성이 높은 물질이다. 또한 간접흡연에 노출된 셀룰로오스 물질을 HONO에 3시간 동안 노출시켰을 때 표면의 nitrosamines 농도가 10배 이상 증가하였고, 측정된 Nitrosamines 중에는 이차흡연에서는 측정되지 않는 1-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridinyl)-4-butanal (NNA)이 고농도로 검출되었다. 이와 함께 강력한 발암성 물질인 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK)과 N-nitrosornnicotine (NNN)이 측정되었다. 연구자들은 니코틴은 오존과 반응해 초극미세입자(ultrafine particulate, UFP)로 구성된 유기 연무질(organic aerosol)을 만들어내고 이는 흡입 또는 피부를 통해 용이하게 체내에 흡수될 수 있다고 하였다. 부유먼지(PM10, 기존 미세먼지)와 미세먼지(PM2.5, 기존 초미세먼지)도 실내에 유입된다. 상대적으로 큰 PM10은 폐의 상기도에 머물지만 PM2.5는 폐포까지 도달하고 인접한 혈관으로 침투하여 혈류를 따라 전신으로 퍼지게 된다(Fiordelisi et al., 2017).

한편, Ferrante 등(2013)은 이차흡연과 삼차흡연을 간결하게 잘 비교해주고 있다(Table 1).

Table 1. Main Differences between Secondhand and Thirdhand Smoke

	Secondhand smoke	Thirdhand smoke
Exposure Route	Inhalation of side- and main-stream smoke	Inhalation, ingestion, and dermal uptake of pollutants
Exposure Time Profiles	High levels over short intervals	Low levels over long periods
Features	Removal through ventilation	Persistence on indoor surfaces and human envelope
Repositories	-	Walls, doors, carpets, upholstery, pillows, curtains, mattresses, clothes, skin, and hair

기존연구에서 임신 중 흡연과 이차흡연은 임신과 태아 발달에 유해하다는 것은 이미 많이 알려져 있다. 위에서 언급했던 것처럼 임신기 동안 자연 유산, 태반 박리, 그리고 출생체중의 감소를 초래하고, 흡연모의 아이들은 조산, 저 체중, 영아돌연사증후군, 호흡기 질환에 걸릴 위험이 더 높다. 또한 흡연은 산모에서 심장 질환, 암, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐 질환, 비흡연자에 비해 높은 사망률과 같은 장기적인 위험을 야기한다(Merritt et al., 2012).

임신부의 삼차흡연 노출로부터 유래된 유해성 화학 물질도 태아 및 영유아에게 유해할 것으로 추정된다. 하지만, 이러한 추정은 흡연의 일부물질들이 극히 낮은 수준에서조차도 신경독성(neurotoxicity)을 유발하는 것으로 알려져 있기 때문에 현실적인 문제라 할 수 있다(Winickoff et al., 2009).

삼차흡연의 유해성 연구는 현재까지 이들 화합물의 측정과 분석에 집중되어 있었다. 그러나 직접/이차흡연에 관한 연구에 비해서 최근 주목 받고 있는 삼차흡연이 임신부에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다. 이에 저자는 삼차흡연에 대한 연구들을 고찰하여 삼차흡연의 생물학적 유해효과와 건강에 미치는 영향에 대한 과학적 증거들을 소개하고 모자보건을 위한 연구의 필요성에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 삼차흡연의 노출에 의한 유전독성(genotoxicity)

유전물질인 DNA에 대한 유해한 변화를 뜻하는 유전독성은 직접흡연과 이차흡연에 의해 유발되는 악성종양의 발생에 기여하는 중요한 기전 중의 하나이다. 이차흡연과 마찬가지로 삼차흡연도 국제암연구기구(International Agency for Research on Cancer, IARC)와 미국 국립독성연구프로그램(National Toxicology Program, NTP)에 의해 분류된 돌연변이원(mutagens)과 발암원(carcinogens)을 포함한 다수의 독성 화합물을 포함하고 있다. 그러나 아직까지 삼차흡연의 유해성 평가에 있어서 중요한 유전독성에 관한 연구는 많지 않은 것이 현실이다.

삼차흡연에 대한 독성 연구를 하기 위해서는 표준화된 시료들을 만들어내는 것이 중요하다. 현재 삼차흡연에 대한 연구를 주도하고 있는 미국 로렌스버클리국립연구소(Lawrence Berkeley National Laboratory)와 캘리포니아대학교 샌프란시스코캠퍼스(University of California, San Francisco)에서

는 담배 연기 농도, 유량(flow rate), 시간, 기질, 저장 조건 등을 조절할 수 있는 실험실을 갖추고 종이나 직물에 담배연기를 노출시켜 연구용 시료를 만들어내고 있다. 이들 시료를 액체크로마토그래피-질량 분광 분석법을 통해서 흡연의 통상적인 추적자(tracer, 특정 물질의 물리적, 화학적 혹은 생물학적 거동을 추적하기 위해 기준이 되는 특이성을 갖는 물질) 또는 생물표지자(biomarker, 화학 물질에 대한 생체 노출, 반응 및 감수성에 대한 생화학적 지표)인 니코틴, 코티닌, 담배 알칼로이드, TSNA 및 TSNA 대사물 등을 측정하고 있다. 현재까지 이루어진 삼차흡연의 유전독성에 관한 연구를 소개하면 다음과 같다.

1) DNA 이중가닥 절단(DNA strand breaks) 유도

2013년에 인체 세포주에서 삼차흡연의 유전독성 가능성에 대한 연구결과가 처음 보고되었다(Hang et al., 2013). DNA의 이중가닥 절단(Double-strand break, DSB)은 DNA의 이중 나선 모두가 영향을 받기 때문에 가장 치명적 형태의 DNA 손상이다. 이 연구에서 실생활에서 노출되는 삼차흡연 관련 물질의 농도와 가까운 조건에서 인체간세포주(HepG2)에 노출시켰을 때 DNA가닥의 유의한 손상을 확인할 수 있었다. 특히 지속적인 노출이 단기 노출에 비해서 더 많은 DNA손상을 유발했다. 최근 삼차흡연에 노출된 인체폐상피세포주(BEAS-2B)에서 DNA 손상표지자(γ -H2AX, p53BP1)를 이용하여 측정한 연구에서도 DSB를 확인할 수 있었다(Hang et al., 2015). 이는 이차흡연에 노출된 후 형성된 DSB의 정도와 유사한 결과라고 하였다. 앞의 연구들을 통해서 삼차흡연은 대조군에 비해서 DNA의 이중가닥 절단을 유의하게 초래하였다. 이에 적절한 복구가 이뤄지지 않으면 유전 불안정을 유발함으로써 암 발생을 증가시킬 가능성이 높다고 보고 있다.

2) DNA 산화 손상(oxidative damage)

삼차흡연에 노출된 인체폐상피세포주(BEAS-2B)에 대해서 long amplicon-정량중합연쇄반응을 이용한 분석에서 실험대상인 HPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase)와 POLB (DNA polymerase β)의 두 유전자에서 상당히 높은 정도의 DNA 산화손상을 보고하였다. 이 연구 결과에 따르면 삼차흡연은 세포 독성(cytotoxicity)의 중요한 요인이 될 수 있는 DNA의 산화 손상을 야기할 수 있다는 것이다. 이후 추가 연구의 일환으로 쥐의 피부 상처를 삼차흡연에 노출 후 DNA 산화 손상의 정도를 측정하였을 때 쥐의 Pol β 와

β -globin 유전자에서 산화 손상의 유의한 증가를 관찰하였고 보고하였다(Dhall et al., 2016). 이와 같이 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서 삼차흡연의 DNS 산화 손상을 확인할 수 있었고, DNA 산화 손상은 결국 암과 같은 돌연변이를 유발하는 질병으로 이어질 수 있다고 보고 있다.

3) DNA 부가물(adducts)의 생성

유해물질은 DNA와 결합하여 DNA 부가물을 만들게 되는데 이 부가물들은 흡연에 의한 돌연변이 유발과 암 발생에서 중추적 역할을 한다고 알려져 있다(Hang, 2010). DNA 부가물은 정량측정을 통해서 생체에 노출된 발암물질의 양을 반영할 수 있다. 만약 부가물들이 지속적으로 복구가 되지 않으면 DNA복제 과정에서 miscoding으로 인해서 돌연변이로 이어질 수 있다(Hecht, 2008; Hecht, 2012). 강력한 폐암유발물질로 알려져 있는 NNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone)는 생체 내에서 거대한 pyridyloxio-butyl (POB) 부가물을 포함한 여러 부가물을 형성하는 것으로 알려져 있다(Lao et al., 2007). POB부가물은 흡연자의 폐조직에서 비흡연자에 비해 고농도로 검출된다고 알려져 있다(Peterson, 2010). 삼차흡연에 매우 특이적인 유해물질인 NNA (1-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridinyl)-4-butanal)의 DNA손상여부에 대해서는 잘 알려져 있지 않았으나 최근 연구에 따르면 NNA도 거대 DNA부가물을 형성하는 것으로 밝혀졌다(Hang et al., 2017).

4) 대사체(metabolome) 이상 초래

두 종류의 수컷 쥐 생식세포주(GC-2, TM-4)에 지속적인 삼차흡연의 유해물질을 노출시켰을 때 대사체(metabolome, 세포 내에 존재하는 대사물질의 총체)의 유의한 변화를 초래하였다(Xu et al., 2015). 저농도의 노출에도 GC-2세포주에서는 세포생존력(viability), 세포주기, 세포자멸사(apoptosis), 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 생산, 글루타티온 대사에 변화가 나타났고, TM-4세포주에는 핵산과 암모니아대사에 유의한 변화가 관찰되었다. 또한 글루타티온, 핵산, 암모니아대사에 관여하는 효소 유전자의 발현에 변화가 초래된다는 것을 밝혀냈다. 이와 같이 대사체에 대한 연구는 삼차흡연 관련 연구에서 향후 유해물질의 노출과 위험성 평가의 생물표지자를 알아내는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

2. 배양세포를 이용한 삼차흡연의 세포독성(cytotoxicity) 연구

삼차흡연의 세포독성에 관한 *in vitro* 연구는 직접 또는 간접흡연에 대한 연구보다 상대적으로 매우 적은 것이 현실이다. 세포 연구는 다양한 환경 속에서 여러 종류의 삼차흡연 관련 유해물질을 가지고 연구할 수 있기에 인체 건강에 미치는 유해 효과의 가설을 정립하는 데 중요한 연구 단계이다.

차량 좌석의 시트커버와 바닥재에 추출한 성분이 세포 증식을 억제한다고 보고하였다. 삼차흡연 관련 물질에 노출된 쥐의 신경 줄기세포(mNSC)와 인체 폐섬유모세포(hPF)에서 DNA가 손상된 세포수가 증가됨을 확인하였다(Bahl et al., 2016). 8개월 이상 담배 연기에 노출 시킨 먼 소재 의류를 대상으로 한 연구에서 섬유 표면에 부착된 삼차흡연의 총량을 실제 직접 흡연량으로 환산했을 경우에는 상대적으로 매우 적은 담배 개비(54개비 vs. 4,800개비)임에도 불구하고 의류에서 추출한 물질을 가지고 세포독성을 측정한 결과 세포의 생존에 관여하는 미토콘드리아 환원효소 활성도의 유의한 감소가 관찰되었다(Schick et al., 2014). 이는 의류 속 유해물질의 잔류 효과로 인해서 인체에 유해할 수 있음을 보여주는 결과이다.

담배연기에 많이 포함된 휘발성유기화합물(Volatile Organic Compounds; VOCs)의 세포독성도 알려져 있다. 담배 연기에 노출시킨 먼 의류에서 바로 추출한 여러 VOCs 중 phenol, acrolein, 2',5'-dimethyl furan이 독성이 강한 물질이었다. 이 물질들은 쥐의 신경줄기세포(mNSC)의 세포 원형질막의 blebbing, 세포의 부동성(immotility), 공포형성(vacuolization), 세포 균열(fragmentation), 미세섬유(microfilament)의 절단, 미세관(microtubule)의 중합해체반응(depolymerization)을 초래하였다. 그 중에서도 가장 독성이 강한 acrolein은 쥐의 신경줄기세포(mNSC)와 인체의 폐섬유모세포(hPF)의 세포주기 조절 유전자의 발현을 변형시켰다. 고농도의 acrolein은 세포를 죽이고, 저농도에서는 세포 증식을 억제하였다. 이에 반하여 11개월간 보관 후 추출한 물질에서는 VOCs의 농도가 낮았다. 이는 VOCs의 특성상 침착 후 탈착이 용이하여 주변 물질과 반응하여 새로운 유해물질을 형성할 수 있기에 삼차흡연의 초기 독성에 관여할 것으로 생각된다(Bahl et al., 2016).

세포 내에서 많은 기능을 수행하고 있는 미토콘드리아는 자체의 재생과 항상성 유지를 위해서 분열(fission)과 융합(fusion)을 반복하며 소생과 자가포식(mitophagy)을 한다. 미토

콘드리아의 기능 이상은 많은 질병들과 관련이 있기에 중요하다(Chen et al., 2010; Picard et al., 2016; van der Blik, 2009). 최근 삼차흡연에 노출된 쥐의 신경줄기세포에서 ‘스트레스 유발 미토콘드리아 초유합(stress-induced mitochondrial hyperfusion, SIMH)’이 나타나는 것을 발표하였다. 이 현상은 세포 항상성에 장애가 발생하여 2개 또는 그 이상의 미토콘드리아가 세포 내에서 여러 형태의 모양으로 합쳐지는 것을 일컫는다(Bahl et al., 2016). 삼차흡연의 노출 정도에 비례하여 SIMH 현상은 증가하고 더불어 미토콘드리아 막전위(mitochondrial membrane potential, MMP)의 상승과 ATP 생성을 촉진시켜 스트레스에 대응하려고 한다. 그러나 ATP의 생성 증가는 결국 활성산소종의 증가를 초래하여 미토콘드리아 단백질의 산화가 증가하게 되어 세포에 해가 될 수 있다. 물론 이로 인해서 즉각적인 세포가 사멸되지는 않지만 이런 일련의 과정은 미토콘드리아가 양호하지 않고 서서히 나빠지고 있음을 암시한다. 세포가 삼차흡연에 노출되면 미토콘드리아의 분열, 막전위의 감소, 그리고 세포자멸사(apoptosis)의 유도 와 관련된 유전자들의 하향조절(down regulation)된다. 그러므로 SIMH의 증가는 세포의 생존 전 단계기전으로도 볼 수 있다.

3. 동물 실험 연구

최근 수년간의 동물실험에서는 삼차흡연이 혈관, 간, 폐의 질환 유발, 피부 재생의 방해, 인슐린저항성의 증가, 행동장애를 초래한다고 보고하였고 이는 이차 간접흡연의 폐해와 거의 같다고 결론지었다.

1) 피부

삼차흡연에 노출된 쥐의 피부 상처는 대조군에 비해서 치유 되는데 시간이 더 걸렸고, 상피의 심한 각질화(keratinization)와 함께 상처 조직의 강도가 약해졌다(Martins-Green et al., 2014). 분자생물학적 변화로는 털과 발톱의 생성과 관련된 케라틴 관련 유전자들의 발현이 증가하였고 원섬유아교질(fibrillary collagen)이 감소되고 대부분이 변형되었으며 matrix metalloproteinase (MMP)의 억제효소인 tissue-inhibitor metalloproteinase 1 (TIMP 1)의 발현이 감소되었다. 보통 흡연자의 상처는 잘 낫지 않기 때문에 수술 전 최소 4주간 금연을 권고한다. 흡연으로 인해 혈관의 수축은 1시간 이내에 가역적으로 회복되는 반면에 염증 반응은 약 4주가 걸리기 때문

이다(Sorensen et al., 2009). 상기 연구들을 통해서 삼차흡연도 상처 회복에 악영향을 줄 가능성이 있음을 알 수 있다.

2) 폐

쥐의 폐포벽이 손상되고 분비액으로 차게 되고, 세기관지와 폐포에서 백혈구와 대식세포의 침윤이 관찰되는 염증 반응을 보였다(Martins-Green et al., 2014). 이와 함께 간질조직에서 아교질섬유의 붕괴가 관찰되는 섬유화가 진행되었다. 아교질의 증가, 폐포벽의 비후, 대식세포의 출현, 전염증단계의 시토카인 증가는 폐 섬유화로 진행되는 것을 암시하는 소견들이다. 이와 같이 삼차흡연의 장기간 노출이 사람에서 폐섬유화를 진행할 가능성이 있음을 시사한다. 삼차흡연에 노출된 사람에게 폐섬유화를 유발하는 특정 약물의 독성에도 감수성이 높을 것으로 생각된다(Azambuja et al., 2005).

3) 간

간세포에서 지방의 축적(steatosis, 지방증)을 촉진시키는 데 정상 간 조직에서 보이는 작은 크기의 지방방울(fat droplet)과 달리 매우 큰 형태로 관찰된다(Martins-Green et al., 2014). 중성지방(triglyceride)이 현저하게 증가하였다. 과도한 혈중 지방의 증가는 섬유화, 경화증, 간암으로 진행할 수 있는 비알콜성지방간병을 유발할 수 있다. 또한 저밀도지질단백질(low density lipoprotein, LDL)가 증가하고, 고밀도지질단백질(high density lipoprotein, HDL)이 감소하였다. 는 간대사의 변화로 인해서 잠재적인 심혈관 질환과 뇌졸중의 발병가능성을 높일 수 있다. 삼차흡연에 노출 시 안전한 용량의 약물에도 간 손상 가능성이 높아질 수 있다(Anthony, 1989).

4) 대사(metabolism)

삼차흡연에 노출된 동물에서 공복혈당의 상승이 관찰되었고, 인슐린 내성 검사(insulin resistance tes)에서 대조군에 비해 인슐린의 혈당 강하 효과가 덜 효율적이었다(Adhami et al., 2016; Martins-Green et al., 2014). 당부하검사(glucose tolerance test)에서도 비슷한 결과가 관찰되었다. 이는 담배연기노출 또는 직접흡연이 인슐린 저항에 기여할 수 있고, 노소를 막론하고 ‘대사 증후군(metabolic syndrome)’과 연관될 수 있음을 보여준다. 쥐를 대상으로 포도당을 세포 내로 이동시키는 인슐린 신호전달경로(signaling pathway)에 대한 삼차흡연의 영향을 연구한 결과에서도 인슐린 수용체의 감소,

phosphoinositide 3-kinase, protein kinase B의 효소 활성도의 저하가 관찰되었다(Adhami et al., 2016). 세포 내로의 포도당 흡수에 장애가 생겨서 혈 중 포도당이 상승되었다. 연구자들은 이것이 산화 스트레스(oxidative stress)의 증가로 인해 세포 내 지질 과산화(lipid peroxidation), 단백질 니트로실화(protein nitrosylation), DNA손상에 기인한다고 보고 항산화제인 N-acetyl cysteine과 alpha-tocopherol를 투여해보니 산화 스트레스, 세포 손상, 인슐린 저항이 호전되었다(Adhami et al., 2016). 또한 서구형 급식을 시행하였을 때 삼차흡연에 노출하게 되면 고혈당증과 고인슐린혈증이 더욱 악화되었다. 이는 인간의 비비만형(non-obese) 2형 당뇨병과 매우 유사한 형태이다.

5) 응고와 혈전증(thrombosis)

직접 및 간접흡연은 심장의 관상동맥 혈전증의 발생을 증가시킨다고 잘 알려져 있다. 삼차흡연에 노출된 쥐는 혈소판 응집의 증가와 혈소판 표면의 integrin인 GPIIb-IIIa의 활성화가 촉진되었다. 그리고 쥐의 꼬리를 절개했을 때 응고시간을 단축시켰다(Karim et al., 2015). 삼차흡연도 혈전 발생 관련 질환의 유발 가능성을 높일 것으로 생각된다.

6) 행동(behavior)

사각형의 공간에서 1시간 동안 관찰하였을 때 대조군 쥐는 초반 2분 동안은 매우 활발하였으나 차츰 움직임이 줄어들어서 실험 시간 마지막 10분 동안은 평균적인 움직임을 보였다(Martins-Green et al., 2014). 반면에 흡연에 노출된 쥐는 초반부터 후반까지 과도하게 활발하였다. 특히 초반 10분 동안은 실험 공간의 4면의 벽 쪽으로 주로 움직였는데 이는 대조군 쥐에서는 전혀 보이지 않는 양상이었다. 삼차흡연에 노출된 쥐는 비정상적으로 과다활동 항진상태의 행동양상을 보이는 것을 알 수 있었다.

7) 체중

쥐를 대상으로 한 실험에서 출생 후 이유(생후 21일)까지의 기간 동안 삼차흡연 물질에 노출 시 성별에 관련 없이 수 암컷 모두 체중의 감소를 보였다. 노출을 중단 후에는 서서히 대조군의 체중을 따라잡았다(Hang et al., 2017).

8) 면역계

생후 3주 동안 삼차흡연에 노출된 성인 쥐의 백혈구를 분석

한 결과 호산구, 중성구, 호염기구의 구성에 이상이 관찰되었으며, B세포와 억제T세포가 증가하고, 골수세포가 감소하였다. 이 연구는 어린 시기에 삼차흡연에 노출되면 여러 면역세포들이 영향을 받으며 성인이 되어서도 면역체계에 이상을 초래할 수 있음을 보여준다(Hang et al., 2017).

4. 인체 노출과 위험성

삼차흡연은 유해물질이 실내에 장기간 남아있기 때문에 비흡연자뿐만 아니라 흡연자도 본인이 인지하지 못하는 상태에서 지속적으로 노출될 가능성이 있다. 니코틴은 담배연기의 대표적인 물질이면서 흡착이 잘 되고 표면에 고농도로 잔존하는 유독 물질이다. 니코틴은 실내에서 페인트칠이 된 벽과 카페트 등에 잘 흡착되며 금속 표면에 비해 2~3배 높게 흡착되는 것으로 알려져 있다(Matt et al., 2004). 환기만으로 실내에 흡착된 니코틴을 제거할 수 없다. 담배연기의 니코틴은 실내에 존재하는 먼지에도 흡착이 될 수 있다(Hein et al., 1991). 이 경우에 거주자는 공기 중의 니코틴과 더불어 먼지에 흡착된 니코틴에 노출될 수 있는데 먼지에 흡착된 니코틴은 3주가 경과되어도 약 40%가 남아있게 되어 장기간 노출의 가능성 있다. 이와 같은 특성으로 니코틴은 삼차흡연의 지표물질로 연구에 이용되고 있다. 이와 관련한 연구에서 과거 흡연자가 거주했던 주택에 이사를 온 비흡연자의 손가락에서 측정된 니코틴 수치는 이전 거주자가 비흡연자였던 주택에 이사를 온 비흡연자에 비해서 유의하게 높았고, 실내 표면과 먼지의 니코틴과 소변의 코티닌 수치가 비례하였다고 보고하였다. 부류연에 노출 후 19개월이 경과된 의류에서 여전히 유의한 양의 유해 물질이 검출되었다는 보고도 있다(Bahl et al., 2014).

중고자동차 내부의 니코틴의 흡착 정도가 차량 소유자의 흡연량에 따라 영향을 받는다는 연구 결과도 있다(Matt et al., 2008). 비흡연자의 차량의 표면, 먼지, 그리고 실내 공기의 니코틴 농도가 흡연자의 차에 비해 매우 낮았다. 흡연자인 경우 차내에서 흡연하지 않더라도 공기 중 니코틴 농도는 낮아지지만 표면과 먼지의 니코틴 농도는 차량 내부에서 금연을 실시하지 않는 경우와 유의한 차이가 없었다. 이 연구를 통해 표면에 흡착된 니코틴은 삼차흡연의 지표물질로서의 가능성을 보여 주고 있다.

특히 영유아가 삼차흡연의 대표적 유해물질인 니코틴에 노출될 수 있음을 보여준 연구가 있다(Matt et al., 2011). 신생아가 있는 가정을 가족이 모두 비흡연자인 가정, 흡연자가 집

에서 흡연을 하지 않는 가정, 그리고 흡연자가 집에서 흡연을 하는 가정의 3개 군으로 나누어 집안에서 먼지, 공기, 그리고 실내 표면의 니코틴과 신생아 소변의 코티닌을 측정하였다. 흡연자가 집에서 흡연을 하지 않는 가정은 비흡연자 가정에 비해 간접흡연의 노출량이 5~7배 높았고, 집안에서 흡연을 하는 가정은 집안에서 흡연을 하지 않는 흡연자 가정에 비해 3~8배 정도 더 높았다. 이는 집안에서 흡연자가 금연을 하더라도 삼차흡연에 의해 신생아가 간접흡연에 노출이 된다는 것을 입증한 연구이다. 삼차흡연의 심각성은 태아를 가지고 있는 임신부, 영유아와 소아들에게 피해가 더 클 수 있다. 일반적으로 소아들은 성인에 비해서 체표면적당 호흡이 빠르고, 대사 능력이 미숙하여서 유해물질에 대해서 100배 정도 예민하다. 특히 영유아의 경우 방바닥 등 먼지가 묻어 있는 표면 가까이에서 흔히 생활하기 때문에 어른보다 흡착된 유해물질에 더 많이 노출될 수 있다. 바닥을 기면서 신체 접촉면이 넓고, 주변 사물을 직접 빨거나 입에 대기 때문에 그 위험성이 높을 수 있다. 최근 흡연자의 주거 장소의 실내 먼지에서 니코틴 외에도 발암물질인 다환방향족탄화수소화합물(PAH)와 TSNA도 검출되어 그 심각성이 더욱 우려되고 있다. 흡연이 엄격히 금지된 병원 내 신생아집중치료실에 입원한 환자의 소변에서도 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)과 코티닌이 검출되었다는 연구도 있다(Northrup et al., 2016).

5. 삼차흡연의 생체 연구의 방향

삼차흡연 관련 화학물의 인체에 대한 유해성 평가를 위한 직접적인 연구는 현실적으로 거의 불가능하므로 동물을 이용한 모델 실험이 주된 대안이 될 것이다. 또한 동물실험과 함께 *in vitro* 실험이 병행되어야 한다. 이는 *in vitro*와 *in vivo* 실험을 통해서 동물과 인체 시스템의 상호 유사성을 이용하는 장점이 있고 나아가 이를 인간 코호트 연구에 활용할 수 있기 때문이다. 이와 더불어 삼차흡연 노출 여부를 알기 위한 기존의 추적자에 대한 연구뿐만 아니라 유용한 생물표지자의 확인과 측정에 대한 연구가 필수적이다. 최근 삼차흡연의 생물표지자로서 DNA부가물이 가장 주목을 받고 있다. 점차 실외 연구의 필요성도 대두되고 있다.

현재까지 삼차흡연과 관련한 실외 연구는 부족한 실정이다. 실외에서 측정된 화합물의 기저 노출치를 측정하고 데이터를 축적하여 위험도 평가를 시행하는 것이 주목적이다. 이를 토대로 그 지역의 주민에 대한 역학조사가 가능할 것이다. 또한

외부 대기질 요소들, 즉 오존, 자외선, 반응성 질소 화합물과의 화학적 상호 반응에 의한 새로운 유해물질의 형성 여부에 대한 연구도 진행되고 있으며 이들은 실내에서 검출되는 삼차흡연 물질과는 분명 다를 것으로 보고 있다(Jacob et al., 2017). 이와 같은 실외 연구는 향후 삼차흡연과 관련한 공중보건 관련 정책 수립에 기여한다는 점에서 큰 의미가 있을 것이다.

6. 모자보건을 위한 삼차흡연의 유해효과를 최소화하기 위한 제안

삼차흡연이 특히 문제가 되는 것은 임대 아파트, 호텔, 영화관, 엘리베이터, 렌터카, 택시, 지하철, 버스 등의 비흡연자와 흡연자가 공존하면서 회전율이 빠른 장소들이다 비록 실내에서 흡연이 금지되고 있지만 상기 장소에서 흡연관련 유해물질을 측정 시 유의한 농도로 검출된다는 보고가 많다(Jacob et al., 2017). 삼차흡연은 기존의 흡연을 규정했던 흡연자의 존재, 흡연 장소 등의 눈에 보였던 물리적 공간의 틀을 뛰어넘는다. 흡연자가 있었던 모든 장소가 건강에 유해할 수 있다고 보고 있다. 특히, 취약계층인 임신부와 영유아에게는 극소량의 흡연관련 유해물질에 의해서도 신경 및 발암에 대한 장기적 손상을 받을 수 있다. 그러므로 현재 각 나라에서 시행되는 흡연 금지법은 삼차흡연의 폐해를 방지하기 위해서는 역부족이라고 판단되고 새로운 법 제정과 정부 차원의 캠페인이 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 모자보건을 위해서 삼차흡연의 노출을 최소화하기 위해 다음과 같이 제안해본다.

- 1) 흡연자는 임신부나 신생아와 성장하는 어린이들과 될 수 있으면 접촉을 피한다.
- 2) 직간접흡연에 노출이 불가피한 장소에 임신부는 가지 말아야 하며, 신생아나 영유아를 데리고 가지 말아야 한다.
- 3) 흡연자는 공공장소에서 100% 금연하는 환경을 실천한다. 그리고 자택과 자동차 안에서 자신이 금연하는 것도 포함되어 있다.
- 4) 흡연자는 실내에 들어오기 전 수 차례 과호흡을 한다.
- 5) 면직물, 모직물의 의류가 합성섬유(폴리에스터, 나일론)보다 유해성분의 흡착률이 높은 점을 감안해서 의복을 선택한다.
- 6) 귀가하여 가족과 대면하기 전에 샤워를 하고 옷을 갈아입는다.
- 7) 의류는 빨래를 자주하고, 비흡연자인 가족들의 옷과 같

은 옷장에 걸지 않는다.

8) 건물이나 주거지를 임대 또는 구입 시 전 거주자의 흡연 여부에 대한 정보를 알아본다. 흡연이 있었던 실내는 가구, 카펫, 커튼과 벽지와 바닥을 교체하고, 청소를 철저히 하게 한다. 여의치 않으면 세척이 가능한 실내 물건은 여러 번 세척한다.

9) 중고차를 구입 시 과거 소유자의 흡연력을 알아본다.

결 론

삼차흡연은 비교적 최근에 나온 개념이지만 임신부와 태아 및 영유아에 미치는 영향은 지속적이고 광범위할 것으로 추정된다. 하지만, 삼차흡연이 모자보건에 미치는 유해 효과에 대한 연구는 매우 부족하다. 지금까지 진행된 세포 및 동물실험을 통해서 삼차흡연은 인체에서 호흡기 감염, 천식, 암, 상처 회복 지연, 폐섬유화, 지방간, 인슐린 저항과 당뇨병, 지질 대사 이상, 대사증후군, 과다행동장애, 면역력 저하 등을 초래할 가능성이 높다고 보인다(Jacob et al., 2017; Ramirez et al., 2014). 향후 추가 연구가 진행되어야 하겠지만 이들 생체에 대한 유해효과의 증거들을 통해서 임신부와 영유아도 삼차흡연의 유해효과에서 자유로울 수 없을 것으로 생각된다.

모자보건 및 인체에 대한 삼차흡연의 영향을 평가하기 위해서는 추적자와 생물표지자로 적합한 삼차흡연 관련 화합물의 선정과 측정 방법의 표준화가 매우 중요하다. 이를 위해 미국을 중심으로 각 유관 기관들이 컨소시엄을 이루어 활발하게 진행되고 있다. 그러나 우리나라는 경제협력개발기구(OECD, Organization for Economic Cooperation and Development) 회원국 34개국 중 성인 남성 흡연률이 7위로 높은 흡연률을 보이고 있음에도 아직 삼차흡연에 대한 체계적인 연구는 전무한 실정이다. 앞으로 국내에서도 삼차흡연에 관한 활발한 연구가 이루어져야 할 것이고, 이를 토대로 금연 관련 모자 보건 정책의 재검토가 필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

Adhami N, Starck SR, Flores C, Martins Green M. A Health Threat to Bystanders Living in the Homes of Smokers: How Smoke Toxins Deposited on Surfaces Can Cause Insulin Resistance. *PLoS One* 2016;11(3):e0149510.
 Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US

Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am J Epidemiol* 2014; 179(4):403-12.
 Anthony HM. Reactive changes in the blood of smokers and the development of arterial diseases and COPD, a review: evidence of associations between changes and subsequent disease with implications for the evaluation of harmful effects of cigarettes, and for susceptibility to the chronic effects of inhaled pollutants. *Rev Environ Health* 1989; 8(1-4):25-86.
 Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18(5):363-6.
 Bahl V, Jacob P 3rd, Havel C, Schick SF, Talbot P. Thirdhand cigarette smoke: factors affecting exposure and remediation. *PLoS One* 2014;9(10):e108258.
 Bahl V, Johnson K, Phandthong R, Zahedi A, Schick SF, Talbot P. From the Cover: Thirdhand Cigarette Smoke Causes Stress-Induced Mitochondrial Hyperfusion and Alters the Transcriptional Profile of Stem Cells. *Toxicol Sci* 2016;153(1):55-69.
 Bahl V, Shim HJ, Jacob P 3rd, Dias K, Schick SF, Talbot P. Thirdhand smoke: Chemical dynamics, cytotoxicity, and genotoxicity in outdoor and indoor environments. *Toxicol in vitro* 2016;32:220-31.
 Bahl V, Weng NJ, Schick SF, Sleiman M, Whitehead J, Ibarra A, et al. Cytotoxicity of Thirdhand Smoke and Identification of Acrolein as a Volatile Thirdhand Smoke Chemical That Inhibits Cell Proliferation. *Toxicol Sci* 2016;150(1): 234-46.
 Chen H, Vermulst M, Wang YE, Chomyn A, Prolla TA, McCaffery JM, et al. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations. *Cell* 2010;141(2):280-9.
 Dhall S, Alamat R, Castro A, Sarker AH, Mao JH, Chan A, et al. Tobacco toxins deposited on surfaces (third hand smoke) impair wound healing. *Clin Sci (Lond)* 2016;130(14):1269-84.
 Ferrante G, Simoni M, Cibella F, Ferrara F, Liotta G, Malizia V, et al. Third-hand smoke exposure and health hazards in children. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013;79(1):38-43.
 Fiordelisi A, Piscitelli P, Trimarco B, Coscioni E, Iaccarino G, Sorriento D. The mechanisms of air pollution and particulate matter in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2017;22(3):337-47.
 Hang B. Formation and repair of tobacco carcinogen-derived bulky DNA adducts. *J Nucleic Acids* 2010;709521.
 Hang B, Cheng S, Xia Y, Mao J. Thirdhand smoke: current research status and future prospects. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2015;49(4):295-8.
 Hang B, Sarker AH, Havel C, Saha S, Hazra TK, Schick S,

- et al. Thirdhand smoke causes DNA damage in human cells. *Mutagenesis* 2013;28(4):381–91.
- Hang B, Snijders AM, Huang Y, Schick SF, Wang P, Xia Y, et al. Early exposure to thirdhand cigarette smoke affects body mass and the development of immunity in mice. *Sci Rep* 2017;7:41915.
- Hang B, Wang P, Zhao Y, Sarker A, Chenna A, Xia Y, et al. Adverse Health Effects of Thirdhand Smoke: From Cell to Animal Models. *Int J Mol Sci* 2017;18(5).
- Hecht SS. Progress and challenges in selected areas of tobacco carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008;21(1):160–71.
- Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer* 2012;131(12):2724–32.
- Hein HO, Suadicani P, Skov P, Gyntelberg F. Indoor dust exposure: an unnoticed aspect of involuntary smoking. *Arch Environ Health* 1991;46(2):98–101.
- Jacob P 3rd, Benowitz NL, Destailats H, Gundel L, Hang B, Martins-Green M, et al. Thirdhand Smoke: New Evidence, Challenges, and Future Directions. *Chem Res Toxicol* 2017;30(1):270–94.
- Karim ZA, Alshbool FZ, Vemana HP, Adhami N, Dhall S, Espinosa EV, et al. Third-hand Smoke: Impact on Hemostasis and Thrombogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;66(2):177–82.
- Lao Y, Yu N, Kassie F, Villalta PW, Hecht SS. Formation and accumulation of pyridyloxobutyl DNA adducts in F344 rats chronically treated with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and enantiomers of its metabolite, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Chem Res Toxicol* 2007;20(2):235–45.
- Martins-Green M, Adhami N, Frankos M, Valdez M, Goodwin B, Lyubovitsky J, et al. Cigarette smoke toxins deposited on surfaces: implications for human health. *PLoS One* 2014;9(1):e86391.
- Matt GE, Quintana PJ, Destailats H, Gundel LA, Sleiman M, Singer BC, et al. Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. *Environ Health Perspect* 2011;119(9):1218–26.
- Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 2004;13(1):29–37.
- Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Chatfield D, Ma DS, Romero R, et al. Residual tobacco smoke pollution in used cars for sale: air, dust, and surfaces. *Nicotine Tob Res* 2008;10(9):1467–75.
- Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, Fortmann AL, Chatfield DA, Hoh E, et al. When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. *Tob Control* 2011;20(1):e1.
- Merritt TA, Mazela J, Adamczak A, Merritt T. The impact of second-hand tobacco smoke exposure on pregnancy outcomes, infant health, and the threat of third-hand smoke exposure to our environment and to our children. *Przegł Lek* 2012;69(10):717–20.
- Mohlman MK, Levy DT. Disparities in maternal child and health outcomes attributable to prenatal tobacco use. *Matern Child Health J* 2016;20(3):701–9.
- Moritsugu KP. The 2006 Report of the Surgeon General: the health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. *Am J Prev Med* 2007;32(6):542–3.
- Northrup TF, Khan AM, Jacob P 3rd, Benowitz NL, Hoh E, Hovell MF, et al. Thirdhand smoke contamination in hospital settings: assessing exposure risk for vulnerable paediatric patients. *Tob Control* 2016;25(6):619–23.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139–46.
- Peterson LA. Formation, repair, and genotoxic properties of bulky DNA adducts formed from tobacco-specific nitrosamines. *J Nucleic Acids* 2010;2010.
- Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion* 2016;30:105–16.
- Ramirez N, Ozel MZ, Lewis AC, Marce RM, Borrull F, Hamilton JF. Exposure to nitrosamines in thirdhand tobacco smoke increases cancer risk in non-smokers. *Environ Int* 2014;71:139–47.
- Rothberg M, Heloma A, Svinhufvud J, K h k n e n E, Reijula K. Measurement and analysis of nicotine and other VOCs in indoor air as an indicator of passive smoking. *Ann Occup Hyg* 1998;42(2):129–34.
- Schick SF, Farraro KF, Perrino C, Sleiman M, Van De Vossen G, Trinh MP, et al. Thirdhand cigarette smoke in an experimental chamber: evidence of surface deposition of nicotine, nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons and de novo formation of NNK. *Tob Control* 2014;23(2):152–9.
- Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, Jacob P 3rd, Singer BC, Destailats H. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(15):6576–81.
- Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bulow J, Loft S, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res* 2009;152(2):224–30.
- Van Der Blik AM. Fussy mitochondria fuse in response to stress. *EMBO J* 2009;28(11):1533–4.
- Wellmann KF. Smoking and health. On the report of the advisory committee to the surgeon general of the public

health service. *Dtsch Med Wochenschr* 1964;89:1085–6.
Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, Sherrod C, Matt GE, Hovell MF, et al. Beliefs about the health effects of "third-hand" smoke and home smoking bans. *Pediatrics* 2009;

123(1):e74–9.
Xu B, Chen M, Yao M, Ji X, Mao Z, Tang W, et al. Metabolomics reveals metabolic changes in male reproductive cells exposed to thirdhand smoke. *Sci Rep* 2015;5:15512.

K C I